

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-126820

⑪ Int. Cl.

A 61 K 9/10

識別記号

3 2 7

庁内整理番号

6742-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)5月30日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 外皮用リボソーム製剤

⑮ 特 願 昭61-273673

⑯ 出 願 昭61(1986)11月17日

⑰ 発 明 者 鹿 子 木 宏 之 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑱ 発 明 者 浅 賀 良 雄 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑲ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

外皮用リボソーム製剤

## 2. 特許請求の範囲

水難溶性抗菌剤を含有することを特徴とする外皮用リボソーム製剤

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は新規な外皮用リボソーム製剤に関する。更に詳しくは、複合脂質を用いて製造されるリボソームに水難溶性の抗菌剤を含有してなる安定性、抗菌効果の優れた外皮用リボソーム製剤に関する。(従来の技術)

従来から、白癬菌などの真菌類およびプロピオニバクテリウム アクネス (*Propionibacterium acnes*) に代表される嫌気性ジフテロイドなどの菌類が原因および増悪因子となる、例えば、水虫、タムシ、ニキビ、アクネ、フケなどの様な疾病等があり、これらの疾病等を治療する薬が種々開発されている。その一つとして、種々の抗菌剤が用

いられており、上記原因菌に対して効果を發揮している。

抗菌剤を治療薬として用いるためには、一般的には、軟膏、水溶液、水分散液等の形態にした製剤として用いているが、これらの抗菌剤の中には水難溶性のものが多く、使用性が良く、安定で、薬効が十分發揮される製剤を作るのに多大な苦勞を要していた。

(本発明が解決しようとする問題点)

即ち、製剤化した時に配合した薬剤が経時によって結晶として析出する。析出を防ぐために活性剤や油分を共存させて薬剤の溶解性を高めると、皮脂への薬剤の分配が低下し、薬剤活性が十分に發揮できなくなってしまうといった問題点が生じ、抗菌剤を使用性が良く、効果を落とすことなく製剤に安定配合することが当業界の重要な課題であった。

(問題点を解決するための手段及びその作用)

本発明者等は上記問題点を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、水難溶性抗菌剤をリボソームに含

有してリボソーム製剤を得ることにより、経時による薬剤結晶の析出がなく、また皮脂への分配が高まり、原因菌に対する優れた抗菌効果を発揮することが分り、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は水難溶性抗菌剤を含有することを特徴とする外皮用リボソーム製剤を提供するものである。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明でいう外皮用リボソーム製剤は、複合脂質を用いて製造されるリボソーム中に水難溶性抗菌剤を含有してなる外皮用リボソーム製剤である。該リボソームとは複合脂質のラメラ層により形式された小胞体であり、水難溶性抗菌剤はリボソームを形成するラメラ相中に含有される。また、これら抗菌剤はラメラ相表面に化学的および物理的に吸着されることもあり、本発明では上記2通りの場合と併せて「含有」と称する。

リボソームの調製法は、常法のいずれかを用いてもよく、例えばボルテクスィング法、ソニケー

ション法、プレベシクル法、エタノール注入法、フレンチプレス押出法、コール酸除去法、トリトンX-100パッチ法、 $\text{Ca}^{2+}$ 融合法、エーテル注入法、アニーリング法、凍結融解融合法、W/O/Wエマルジョン法、逆相蒸発法等多くの方法があげられるが、これらのいずれの調製法を用いてもよく、これらに限定されるものではない。

本発明のリボソーム製剤の製造に用いられる複合脂質としては、例えば、レシチン、ケファリン、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、ブラスマローゲン等の天然リン脂質、ジミリスティルレシチン、ジパルミトイルレシチン、ジステアロイルレシチン、ジセチルホスフェート、ステアリルアミン等の合成リン脂質、ジガラクトシルジグレセリド、6-スルホキノボシルジグリセリド、ガラクトシルセラミド、グルコシルセラミド等の天然糖脂質、グルコシルジパルミトイルグリセロール、セルビオシルジパルミトイルグリセロール、マルトシルジパルミトイル等の合成糖脂質、ステアリルトリメチルアンモニウムクロリドなどの第

4級アンモニウムとセチルアルコールなどのロー高級アルコールの混合体あるいは天然由来のレシチンの不飽和炭素鎖を水素により飽和とした水添レシチン等が挙げられる。本発明においてはこれらの内から任意の一種又は二種以上が選ばれて用いられる。

リボソームの分散安定性を高めるために複合脂質ラメラ相に荷電を持たせることが望ましい。この場合、負電荷を持たせるときは上記のホスファチジルセリン、ジセチルホスフェートなどの負電荷を持つ脂質を、正電荷を持たせるときは上記のステアリルアミンなどの正電荷を持つ脂質を用いればよい。

本発明のリボソーム製剤の安定化のために、さらにリボソーム中にステロールを配合することができる。かかるステロールとしては、例えばコレステロール、 $\beta$ -シトステロール、スチグマステロール、カンベステロールまたは植物材料から抽出されるステロールの混合物等が挙げられる。

本発明で用いる水難溶性抗菌剤の中には、水難

溶性抗真菌剤も含有され、抗菌剤の例としては例えば、バラクロロメタクレゾール、バラクロロメタキシレノール、イソプロピルメチルフェノール、レゾルシン、オルトフェニルフェノール、パラオキシ安息香酸エステル、チモール、ヒノキチオール、ヒドロキシベンゾサチオールなどのフェノール類、安息香酸、サリチル酸、デヒドロ酢酸、ソルビン酸、ホウ酸などの酸類、ヘキサクロロフェン、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ハイドロキシジフェニルエーテル、ピチオノール、ジクロロフェンなどのハロゲン化ビスフェノール類、3, 4, 4'-トリクロロカルバニリド、3-トリフルオロメチル4, 4'-ジクロロカルバニリド、3, 4', 5-トリブromoサリチルアニリド、ウンデシレン酸モノエタノールアミド、クロルアセクシドなどのアミド類および塩酸クロルヘキシジン、1-ハイドロキシビリジノー2-チオン、イミダゾイルウレア化合物、N-トリクロロメチルメルカプト-4-シクロヘキセン1, 2ジカルボキシイミドなどがあげられる。また、水難溶性抗